



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بهینه سازی بیوانکیسولاسیون باکتری آسینتوباکتر جوینی  $B$  مولد لیپوپپتید  
بیوسورفاکتانت در هیدروژل آلژینات

توسط:

محمدحسین احمدی برهان آبادی

اساتید راهنما:

دکتر محمدحسن مصحفی

دکتر ماندانا اوحدی

استاد مشاور:

دکتر غلامرضا دهقان نوده



**Kerman University of medical sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm. D Thesis**

**Title**

**Optimizing the bioencapsulation of lipopeptide biosurfactant-producing**

***Acinetobacter junii* B<sub>6</sub> in alginate hydrogel**

**By:**

**Mohammadhossein Ahmadi Borhanabadi**

**Supervisors:**

**Dr. Mohammadhassan Moshafi**

**Dr. Mandana Ohadi**

**Advisor:**

**Dr. Gholamreza Dehghan**

**Thesis No: 1213**

**Autumn 2020**

## خلاصه

**مقدمه:** بیوسورفاکتانت‌ها مولکول‌های فعال سطحی هستند که از سلول‌های مختلف گیاهی، حیوانی و عمدتاً میکروارگانیسم‌ها به دست می‌آیند. ویژگی‌های منحصر به فرد سورفاکتانت‌ها باعث شده است که آن‌ها کاربردهای عملی فراوانی در فرآیندهای پتروشیمی، سیستم‌های بیولوژیک، فرآورده‌های بهداشتی، غذایی و آرایشی پیدا کنند. در مقایسه با سورفاکتانت‌های شیمیایی، بیوسورفاکتانت‌ها از مزایای فراوانی برخوردارند. از جمله: سمیت کم، زیست‌تخریب‌پذیری بالا، سازگاری بهتر با محیط و فعالیت ویژه در شرایط دمایی، pH‌های مختلف و غلظت‌های متفاوت نمک. امروزه بیوانکپسوله کردن به عنوان یک روش کاربرد فراوانی در آزادسازی فرآورده‌های بیولوژیک پیدا کرده است. از آنجایی که انکپسولاسیون همواره هزینه‌های زیادی را به سیستم تحمیل می‌کند، باید دقت کافی برای انتخاب بهترین راه تثبیت سلولی به خرج داد، یعنی روشی که با کمترین هزینه‌ها بیش‌ترین بازده را برای کارایی‌های مدنظر ما داشته باشد. در این تحقیق با استفاده از تثبیت کردن سویه‌ی *آسینتوباکتر جوینی B7* در هیدروژل‌های کلسیم آلزینات و همین‌طور بهینه‌سازی روند تثبیت، افزایش احتمالی بازدهی تولید و کارایی بیوسورفاکتانت حاصل در حالت تثبیت شده، نسبت به حالت سلول‌های آزاد آن مورد بررسی قرار می‌گیرد.

**روش‌ها:** در ابتدا سلول‌های باکتریایی در محیط کشت معدنی حاوی یک درصد نفت کشت داده شدند و اندازه‌گیری‌های مختلفی از جمله چگالی نوری و کشش سطحی بر روی محیط کشت صورت گرفت. در ادامه، شیوه‌ی تثبیت باکتری در بیدهای کلسیم آلزینات به کار گرفته شد. به منظور داشتن تحلیل آماری دقیق‌تر

از نتایج و ارائه یک مدل ریاضی معتبر، از روش طراحی تجربی برای بهینه‌سازی تثبیت استفاده شده

است. لازم به ذکر است که مورفولوژی و خصوصیات فیزیکی بیدها در طی مراحل کشت، بر اساس

آزمایش‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

**نتایج:** بیوسورفاکتانت تولیدشده توسط *آسیتوباکتر جوینی*  $B_6$  از مایع روی کشت، بر اساس روش‌های پیشنهادشده در طراحی آزمایش مورد ارزیابی قرار گرفت. بهترین مقادیر شامل: سدیم آلژینات و کلسیم کربنات ۱ درصد و زمان مناسب سخت شدن ۱۵ دقیقه‌ای بیدها برای تولید بیش‌ترین مقدار بیوسورفاکتانت بود که کشش سطحی برابر با  $36 \text{ mN.m}^{-1}$  را در مقایسه با سلول‌های آزاد سبب شد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که باکتری *آسیتوباکتر جوینی*  $B_6$  انکپسوله شده در بیدهای کلسیم آلژینات قادر است که بیوسورفاکتانت را به عنوان یک متابولیت ثانویه تولید کند. حداکثر مقدار تولیدی سورفاکتانت در ۴۸ ساعت اول اتفاق افتاد.

کلمات کلیدی: بیوسورفاکتانت، بیدهای آلژینات، *آسیتوباکتر*، انکپسولاسیون

## Abstract

**Introduction:** Biosurfactants are active surface molecules derived from various plant cells and animal cells, mainly microorganisms. The unique properties of surfactants head to a vast array of practical applications. Which are illustrated in terms of petroleum processing, biological systems, health products, food, and cosmetic protectants. There are many advantages to the biosurfactants as compared to their chemically synthesized counterparts. These include lower toxicity, higher biodegradability, better environment compatibility and specific activity at different temperatures, pH ranges and salinities. Today, bioencapsulation has become widely used at the delivery of biological products. Since encapsulation always imposes high costs on the system, careful consideration must be given to choose the best way to deactivate it; it means, using a technique with the lowest cost and the most efficiency for the performance that we need. In this study, the attempt was on using calcium alginate hydrogel entrapment method and entrapment optimization as well, in order to increase productivity and efficiency of biosurfactant produced by *Acintobacter junni B<sub>6</sub>*, in comparison to free cells.

**Methods:** The bacterial free cells were cultured and then at definite intervals, various measurements were evaluated like optical density and surface tension of culture medium supernatant. In following, the entrapment within calcium alginate beads were used. In order to have more precise statistical analysis of the results and providing a valid mathematical model, the experimental design method to optimize entrapment. It should be noted that the morphology and physical properties of beads during the culture process after competing experiments were evaluated.

**Results:** Biosurfactant produced by *Acintobacter junni B<sub>6</sub>* were evaluated after free cell cultures and then after culturing on the basis of method proposed by design of experiment. Using data obtained, a validate methodical model was achieved. The levels of three variable, Na alginate 1%,  $\text{CaCl}_2$  1%, hardening time 15 min were found to be optimum for maximum production of biosurfactant it was given the surface tension  $36 \text{ mN.m}^{-1}$  which compared to free cells.

**Conclusion:** This study showed that *Acintobacter junni B<sub>6</sub>* entrapped in calcium alginate beads is able to preserve its viability and produce biosurfactant as a secondary metabolite. Maximum biosurfactant production was achieved during the first 48h.

Key words: Biosurfactant, Alginate Beads, *Acintobacter*, Encapsulation

Pharm.D Thesis دانشکده داروسازی کرمان

## فهرست مطالب

عنوان	صفحه
I ..... خلاصه فارسی	
III ..... خلاصه انگلیسی	
IV ..... فهرست مطالب	

## فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف ..... Error! Bookmark not defined.

۲-۱- بیوسورفاکتانت‌ها ..... Error! Bookmark not defined.

۳-۱- لیپوپتید بیوسورفاکتانت ..... Error! Bookmark not defined.

۴-۱- لیپوپتید بیوسورفاکتانت تولیدی باکتری *آسینتوباکتر جوینی* B<sub>1</sub> ..... Error! Bookmark not defined.

defined.

۵-۱- اثرات فارماکولوژیک و درمانی لیپوپتید بیوسورفاکتانت ..... Error! Bookmark not defined.

۶-۱- انکپسولاسیون ..... Error! Bookmark not defined.

۷-۱- بی حرکت‌سازی سلول‌ها ..... Error! Bookmark not defined.

۷-۱-۱- ژل آلژینات ..... ۱۲

۸-۱- به‌ی‌ن‌ه‌س‌ازی بی‌وان‌ک‌پ‌س‌ول‌اس‌ی‌ون ..... ۱۳

۹-۱- مقدمه‌ای بر طراحی آزمایش ..... Error! Bookmark not defined.

۱۰-۱- قواعد اصلی طراحی آزمایش ..... Error! Bookmark not defined.

## فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۱-۲- مواد مورد استفاده.....	Error! Bookmark not defined.
۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده.....	Error! Bookmark not defined.
۳-۲- محیط‌های کشت.....	Error! Bookmark not defined.
۱-۳-۲- محیط کشت معدنی.....	Error! Bookmark not defined.
۴-۲- روش کار.....	۲۱
۱-۴-۲- کشت باکتری آسیتوباکتر جوینی $B_7$ در محیط کشت حاوی یک درصد نفت.....	۲۱
۱-۴-۴-۲- تحلیل اسپکتروفتومتری.....	Error! Bookmark not defined.
۲-۴-۴-۲- اندازه‌گیری فعالیت سطحی.....	Error! Bookmark not defined.
۳-۴-۴-۲- اندازه‌گیری امولسیون‌سازی.....	Error! Bookmark not defined.
۱-۵-۴-۲- ارزیابی شکل ظاهری بیدها با کمک میکروسکوپ الکترونی.....	۲۴
۱-۷-۴-۲- بهینه‌سازی آماری کپسول‌سازی زیستی با طراحی آزمایشی.....	Error! Bookmark not defined.

defined.

## فصل سوم: نتایج

۱-۳- فعالیت همولیز باکتری آسیتوباکتر جوینی $B_7$ .....	۲۹
۲-۳- رسم منحنی رشد (OD600)، تغییرات کشش سطحی، تغییرات ضریب امولسیون‌سازی و تغییرات pH محیط کشت باکتری آسیتوباکتر جوینی $B_7$ .....	۲۹



۳-۳- بررسی پایداری بیدهای آماده شده.....	۳۰
۳-۴- ارزیابی شکل ظاهری بیدها با کمک میکروسکوپ الکترونی روبشی (SEM).....	۳۰
۳-۵- بهینه‌سازی انکپسولاسیون و نتایج محاسبات طراحی آزمایش.....	۳۱
۳-۶- مدل سازی و آنالیز آماری.....	۳۱
۳-۷- اثر متغیرها بر فرایند.....	۳۴
۳-۸- مطالعات بهینه‌سازی و اعتبارسنجی.....	۳۸

### فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

۴-۱- بحث و نتیجه‌گیری.....	۴۱
۴-۲- پیشنهادات.....	۴۴
منابع.....	۴۶

## فهرست اشکال

شکل ۱-۱- ساختار شیمیایی سورفکتین	Error! Bookmark not defined.
شکل ۲-۱- ساختار شیمیایی گرامیسیدین S	Error! Bookmark not defined.
شکل ۳-۱- انواع روش‌های انکپسوله کردن	Error! Bookmark not defined.
شکل ۱-۲- بیدهای کلسیم آلزینات	۲۴
شکل ۲-۲- محلول‌های حاوی بید کلسیم آلزینات	۲۶
شکل ۱-۳- منحنی رشد (OD600)، تغییرات کشش سطحی، تغییرات ضریب امولسیون‌سازی و تغییرات pH محیط کشت باکتری آسیتوباکتر جویینی B <sub>7</sub>	۲۹
شکل ۲-۳- شکل ظاهری بیدها و کدورت مایع	۳۰
شکل ۳-۳- ارزیابی شکل ظاهری بیدها با استفاده از میکروسکوپ الکترونی رویی (در دو مقیاس ۵ و ۲۰ میکرومتر)	۳۱
شکل ۴-۳- نمودار مقادیر مشاهده شده در برابر مقادیر پیش بینی شده توسط مدل	۳۴
شکل ۵-۳- نمودار سه بعدی از تاثیر همزمان سدیم آلزینات و کلسیم کلراید بر روی میزان کشش سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جویینی B <sub>7</sub>	۳۵
شکل ۶-۳- نمودار دو بعدی از تاثیر همزمان سدیم آلزینات و کلسیم کلراید بر روی میزان کشش سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جویینی B <sub>7</sub>	۳۵
شکل ۷-۳- نمودار سه بعدی از تاثیر همزمان کلسیم کلراید و زمان سخت شدن بر روی میزان کشش سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جویینی B <sub>7</sub>	۳۶

شکل ۳-۸- نمودار دو بعدی از تاثیر همزمان کلسیم کلراید و زمان سخت شدن بر روی میزان کشش

سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جوینی  $B_7$  ..... ۳۶

شکل ۳-۹- نمودار سه بعدی از تاثیر همزمان سدیم سدیم آلژینات و زمان سخت شدن بر روی میزان کشش

سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جوینی  $B_7$  ..... ۳۷

شکل ۳-۱۰- نمودار دو بعدی از تاثیر همزمان سدیم آلژینات و زمان سخت شدن بر روی میزان کشش

سطحی توسط باکتری آسیتوباکتر جوینی  $B_7$  ..... ۳۷

شکل ۳-۱۱- نمودار مرتبط با سطوح بهینه تثبیت باکتری آسیتوباکتر جوینی  $B_7$  جهت کاهش کشش

سطحی ..... ۳۸

## فهرست جداول

- جدول ۱-۱- رایج‌ترین بیوسورفاکتانت‌ها ..... **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۱-۲- مواد مورد استفاده در این پایان‌نامه ..... **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۲-۲- دستگاه‌های مورد استفاده در این پایان‌نامه ..... **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۳-۲- ترکیبات محیط کشت معدنی ..... **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۴-۲- ترکیبات محیط کشت نوترینت براث ..... ۲۱
- جدول ۵-۲- پارامترها و سطوح به کارگرفته شده در طراحی دو سطح فاکتوریل برای تولید حداکثر میزان بیوسورفاکتانت ..... **Error! Bookmark not defined.**
- جدول ۱-۳- نتایج بررسی خواص ظاهری بیدها ..... ۳۰
- جدول ۲-۳- طراحی آزمایشی و نتایج طراحی دو سطح فاکتوریل ..... ۳۲
- جدول ۳-۳- نتایج آنالیز واریانس ..... ۳۲
- جدول ۴-۳- نتایج رگرسیون خطی ..... ۳۳
- جدول ۵-۳- آزمایش اعتبارسنجی بهینه‌سازی تثبیت باکتری *آسینتوباکتر جوینی*  $B_1$  ..... ۳۹

## منابع

- [1] Singh R, Glick B, Rathore D. Biosurfactants as a biological tool to increase micronutrient availability in soil: A review. **Pedosphere** 2018;28:170-89.
- [2] Ohadi M, Dehghannoudeh G, Forootanfar H, Shakibaie M, Rajaei M. Investigation of the structural, physicochemical properties, and aggregation behavior of lipopeptide biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. **Int J Biol Macromol** 2018;112:712-9.
- [3] Zajic J, Seffens W, Panchal C. Biosurfactants. **Crit Rev Biotechnol** 1983;1:87-107.
- [4] Zajic J, Guignard H, Gerson D. Bioengineering properties and biodegradation of a bioemulsifier from *Corynebacterium hydrocarboclastus*. **Biotechnol Bioeng** 1977;19:1303-20.
- [5] Margaritis A, Kennedy K, Zajic J, Gerson D. Biosurfactant production by *Nocardia erythropolis*. **Dev Ind Microbiol** 1979;20:623-30.
- [6] Sobrinho H, Luna J, Rufino R, Porto A, Sarubbo L. Biosurfactants: classification, properties and environmental applications. **N Biotechnol** 2013;11:1-29.
- [7] Fracchia L, Ceresa C, Banat I. Biosurfactants in cosmetic, biomedical and pharmaceutical industry. Microbial Biosurfactants and their Environmental and Industrial Applications: **CRC Press** 2019:258-87.
- [8] Ohadi M, Dehghannoudeh G, Shakibaie M, Banat I, Pournamdari M, Forootanfar H, *et al.* Isolation, characterization, and optimization of biosurfactant production by an oil-degrading *Acinetobacter junii* B6 isolated from an Iranian oil excavation site. **Biocatal Agric Biotechnol** 2017;12:1-9.
- [9] Mnif I, Ghribi D. Review lipopeptides biosurfactants :mean classes and new insights for industrial, biomedical, and environmental applications. **J Pept Sci** 2015;104:129-47.
- [10] Xia W, Du Z, Cui Q, Dong H, Wang F, He P, *et al.* Biosurfactant produced by novel *Pseudomonas sp.* WJ6 with biodegradation of *n*-alkanes and polycyclic aromatic hydrocarbons. **J Hazard Mater** 2014;276:489-98.
- [11] Kapadia SG, Yagnik B. Current trend and potential for microbial biosurfactants. **Asian J Exp Biol Sci** 2013;4:1-8.
- [12] Lee S-C, Kim S-H, Park I-H, Chung S-Y, Choi Y-L. Isolation and structural analysis of bamylocin A, novel lipopeptide from *Bacillus amyloliquefaciens* LP03 having antagonistic and crude oil-emulsifying activity. **Arch Microbiol** 2007;188:307-12.
- [13] Saeedi LH, Assadi MM, Heydarian SM, Jahangiri M. The Production and Evaluation of a Nano-biosurfactant. **Pet Sci Technol** 2014;32:125-32.
- [14] Ohadi M, Forootanfar H, Rahimi HR, Jafari E, Shakibaie M, Eslaminejad T, *et al.* Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. **Curr Pharm Biotechnol** 2017;18:900-8.
- [15] Cao X-H, Liao Z-Y, Wang C-L, Yang W-Y, Lu M-F. Evaluation of a lipopeptide biosurfactant from *Bacillus natto* TK-1 as a potential source of anti-adhesive, antimicrobial and antitumor activities. **Braz J Microbiol** 2009;40:373-9.
- [16] Zuidam NJ, Shimon E. **Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them.** New York: Springer, 2010:3-29.
- [17] Vemmer M, Patel A. Review of encapsulation methods suitable for microbial biological control agents. **Biol Control** 2013;67:380-9.
- [18] Jahnz U, Wittlich P, Prüsse U, Vorlop K. **New matrices and bioencapsulation processes.** Engineering and Manufacturing for Biotechnology. Netherlands: Kluwer

Academic, 2001 (Vol 4):293-307.

[19] Orive G, Hernández RM, Gascón AR, Pedraz JL. **Encapsulation of cells in alginate gels**. Immobilization of Enzymes and Cells. Switzerland: Springer, 2006 (Vol 1):345-55.

[20] Lotfipour F, Mirzaeei S, Maghsoodi M. Evaluation of the effect of CaCl<sub>2</sub> and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of *Lactobacillus acidophilus* loaded alginate beads using response surface analysis. **Adv Pharm Bull** 2012;2:71.

[21] Ohadi M, Amir-Heidari B, Moshafi MH, Mirparizi A, Basir M, Dehghan-Noudeh G. Encapsulation of biosurfactant-producing *Bacillus licheniformis* (PTCC 1320) in alginate beads. **J Biotechnol** 2014;13:239-44.

[22] Smidsrod O. Molecular basis for some physical properties of alginates in the gel state. **Faraday Discuss Chem Soc** 1974;57:263-74.

[23] Adinarayana K, Jyothi B, Ellaiah P. Production of alkaline protease with immobilized cells of *Bacillus subtilis* PE-11 in various matrices by entrapment technique. **AAPS Pharm Sci Tech** 2005;6:391-7.

[24] Hunt N, Smith AM, Gbureck U, Shelton R, Grover L. Encapsulation of fibroblasts causes accelerated alginate hydrogel degradation. **Acta Biomaterialia** 2010;6:3649-56.

[25] Käppeli O, Finnerty W. Partition of alkane by an extracellular vesicle derived from hexadecane-grown *Acinetobacter*. **J Bacteriol** 1979;140:707-12.

[26] Kailasapathy K. Microencapsulation of probiotic bacteria: Technology and potential applications. **Curr Issues Intest Microbiol** 2002;3:39-48.

[27] Carrillo P, Mardaraz C, Pitta-Alvarez S, Giulietti A. Isolation and selection of biosurfactant-producing bacteria. **World J Microbiol Biotechnol** 1996;2:82-4.

[28] Wei Y, Chou C, Chang J. Rhamnolipid production by indigenous *Pseudomonas aeruginosa* J4 originating from petrochemical wastewater. **Biochem Eng J** 2005;27:146-54.

[29] Khopade A, Ren B, Liu X-Y, Mahadik K, Zhang L, Kokare C, *et al.* Production and characterization of biosurfactant from marine *Streptomyces species B3*. **J Colloid Interface Sci** 2012;367:311-8.

[30] Cooper DG, Goldenberg B. Surface-active agents from two *Bacillus* sp. **Appl Environ Microbiol** 1987;53:224-9.

[31] Nitschke M, Ferraz C, Pastore G. Selection of microorganisms for biosurfactant production using agroindustrial wastes. **Braz J Microbiol** 2004;35:81-5.

[32] Dehghan-Noudeh G, Housaindokht M, Bazzaz. Isolation, characterization, and investigation of surface and hemolytic activities of a lipopeptide biosurfactant produced by *Bacillus subtilis* ATCC 6633. **J Microbiol** 2005;43:272-6.

[33] Abouseoud M, Maachi R, Amrane A, Boudergua S, Nabi A. Evaluation of different carbon and nitrogen sources in production of biosurfactant by *Pseudomonas fluorescens*. **Desalination** 2008;223:143-51.

[34] Mohapatra PD, Mondal K, Pati B. Production of tannase by the immobilized cells of *Bacillus licheniformis* KBR6 in Ca-alginate beads. **J Appl Microbiol** 2007;102:1462-7.

[35] Adinarayana K, Jyothi B, Ellaiah P. Production of alkaline protease with immobilized cells of *Bacillus subtilis* PE-11 in various matrices by entrapment technique. **AAPS Pharm Sci Tech** 2005;6:391-7.

[36] Papi RM, Chaitidou SA, Triikka FA, Kyriakidis DA. Encapsulated *Escherichia coli* in alginate beads capable of secreting a heterologous pectin lyase. **Microb Cell Fact** 2005;4:35.

[37] Lotfipour F, Mirzaeei S, Maghsoodi M. Evaluation of the effect of CaCl<sub>2</sub> and alginate concentrations and hardening time on the characteristics of *Lactobacillus acidophilus* loaded alginate beads using response surface analysis. **Adv Pharm Bull** 2012;2:71.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محمدحسین احمدی برهان آبادی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۲۱۳

تحت عنوان:

بهینه سازی یو انکپولاسیون باکتری ایستو باکتر جوبنی B6 مولد لیپوپتید پوسورفلانت در هیدروژل آلژینات

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر محمدحسن مصحفی

دکتر ماندانا اوحدی

استاد مشاور:

دکتر غلامرضا دهقان

هیئت محترم داوران:

۲- دکتر صالحه صبوری

۱- دکتر مهدی انصاری

در تاریخ ۹۹/۰۷/۰۹ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸/۹۳ .....  
(با حروف) ..... به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری  
رئیس اداره پایان نامه

محمد رضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر ناصر امیرحیدری  
رئیس دانشکده

دکتر میترا مهرنایی  
معاون پژوهشی دانشکده





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای محمدحسین احمدی برهان آبادی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۲۱۳

تحت عنوان:

بهینه سازی یواکسولایسون باکتری ایستوباکتری جینی B6 مولد لیپوپتید یوسورفلتات در هیدروژل آلژینات

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر محمدحسن مصحفی

دکتر ماندانا اوحدی

استاد مشاور:

دکتر غلامرضا دهقان

هیئت محترم داوران:

۲-دکتر صالحه صبوری

۱-دکتر مهدی انصاری

در تاریخ ۹۹/۰۷/۰۹ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۸/۹۳ .....  
(با حروف) ..... به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورنامداری  
رئیس اداره پایان نامه



محمد رضا نخعی  
کارشناس اداره پایان نامه

دکتر مهتر مهرنالی  
معاون پژوهشی دانشکده